

En sammenligning av kognitiv terapi og SSRI i behandling av unipolar depresjon

Milja F. Sem og Anne C. Tvedten



**Prosjektoppgave ved Det Medisinske Fakultet, Seksjon for Psykiatri
Veileder: Egil W. Martinsen**

UNIVERSITETET I OSLO

Innhold:

Abstract:	4
Objective	4
Method	4
Results and conclusion	4
Supervisor	4
Innledning	5
Om depresjon, kognitiv terapi og SSRI	6
Skåringsverktøy og effektmål	6
De viktigste skåringsverktøyene/effektmålene:	6
Symptomer og diagnostisering	7
Klassifisering etter ICD-10	8
Klassifisering etter DSM-IV	8
Kognitiv terapi ved depresjon	8
Kognitiv atferdsterapi – påvirkning av tanker og følelser	9
Den kognitive sykdomsmodellen	9
Hovedtanker og sentrale begreper ved den kognitive depresjonsmodellen	9
Kognitiv terapi som behandling	11
Medikamentell behandling av depresjon	12
Indikasjoner og retningslinjer for behandling av depresjon i Norge	12
SSRIs virkningsprofil og bruksområder	12
Patofysiologi ved depresjon og grunnlaget for effekten av antidepressiva	13
Bivirkninger ved bruk av antidepressiva	13
Behandlingsresistent depresjon	13
Relapse og Recurrence	14
Problemstillinger	14
Materiale og metode	15
Søkeord og kombinasjoner	15
Inklusjonskriterier	15
Limits:	15
1.søk	15
2.søk	16
3.søk	16
4.søk	16
Eksklusjonskriterier	16
Resultater	17
A) Sammenligning av kognitiv terapi og SSRI i behandling av alvorlig depressiv episode.	17
B) Kognitiv terapi og SSRI i kombinasjon sammenlignet med kognitiv terapi og SSRI separat i behandling av alvorlig depressiv episode	20
C) Effekten av kognitiv terapi sammenlignet med SSRI på å forhindre tilbakefall av depresjon.	21

D) Faktorer som påvirker effekten av de ulike behandlingsmetodene.....	25
E) Andre resultater	26
Er resultatet fra effektstudier overførbare til klinisk praksis?	26
Forskjell i compliance	27
Oppsummering av resultatene	27
A) Sammenligning av kognitiv terapi og SSRI i behandling av alvorlig depressiv episode	27
B) Kognitiv terapi og SSRI i kombinasjon sammenlignet med kognitiv terapi og SSRI separat i behandling av alvorlig depressiv episode	27
C) Effekten av kognitiv terapi sammenlignet med SSRI på å forhindre tilbakefall av depresjon.....	27
D) Faktorer som påvirker effekten av de ulike behandlingsmetodene.....	28
Samlet oppsummering av alle resultater A-D:	28
Oppsummering av punkt E) Andre resultater:	28
Diskusjon	28
Oppsummering av hovedfunn	28
Diskusjon av hovedfunn	29
Hva kan være årsaken til de sprikende resultatene i vår oppgave?	29
Diskusjon av metode	30
Vurdering av materialet	30
Vurdering av tidsbegrensningen på søket	30
Vurdering av valg av søkeordkombinasjon og inklusjons- og eksklusjonskriterier.....	31
Vurdering av valg av databaser	31
Vurdering av egen kompetanse	32
Vurdering av varighet av studiene	32
Implikasjoner av funnene i forhold til videre forskning og klinisk praksis.....	32
Vurdering av validitet og representativitet i studiene	32
Hva kan forklare at kognitiv terapi viser bedre effekt enn antidepressiv medikasjon på å forhindre tilbakefall?	33
Er kognitiv terapi virksomt for alle typer pasienter med depresjon?	34
Forkortelser og ordforklaringer.....	35
Kilder.....	36

Abstract:

Objective

Cognitive therapy and SSRIs are widely used in the treatment of depression. The aim of this article was to review the literature comparing the effects of cognitive therapy and SSRIs in the treatment of major depression.

Method

The authors reviewed original studies and reviews comparing the effects of cognitive therapy and SSRIs in the treatment of major depression. The articles were collected by searching four databases with the search words: cognitive therapy, behavio(u)ral therapy, depression and antidepress*. A total of 176 studies and articles were collected, 14 of these were analysed.

Results and conclusion

The effects of cognitive therapy and medication are similar in the treatment of a depressive episode. Cognitive therapy and SSRIs in combination compared to cognitive therapy and SSRIs separately have similar effects in the treatment of major depressive episode. Cognitive therapy, either alone or in combination with SSRIs, has a better preventive effect on recurrence and relapse than treatment with SSRI alone. There are factors that influence the treatment effect of both treatment modalities. Results from the RCT's can be transferred to clinical practice. There is no difference in patient compliance between cognitive therapy and SSRI treatment.

The studies analysed presented diverging results concerning the effects of cognitive therapy and SSRIs. Our conclusion is that it's not possible to say that one of the two treatment modalities is superior to the other in the treatment of a depressive episode, but cognitive therapy is superior in preventing relapse. There is a need for future studies addressing subgroups; Which form of treatment is best for whom.

Supervisor

Egil Wilhelm Martinsen, Klinikk for psykisk helse, AFF.

Innledning

WHO's "Global Burden of Disease"-rapport identifiserer depresjon som en av de ledende årsaker til arbeidsuførhet verden over (1). Depresjon er, etter koronar hjertesykdom, den lidelsen der forebygging trolig vil ha størst effekt på folkehelsen målt i samfunnets sykdomsbyrde(2). Nasjonale utgifter til behandling av depresjon i Norge er anslått til 1,5 milliarder kroner i året (29). Morbiditeten og den økonomiske belastningen som depresjon utgjør er like stor som andre alvorlige sykdommer som AIDS, cancer og koronarsykdom (3) omtalt i Scott et al (5). American Psychiatric Association (APA) har i sine retningslinjer satt antidepressiva som gullstandard i behandlingen av alvorlig depressiv lidelse (MDD) (4). Det er derfor av stor interesse i forhold til samfunnsøkonomi og folkehelse å se på effekten av to av de mest utbredte behandlingsmodalitetene for depresjon; kognitiv terapi (KT) og SSRI. I denne oppgaven ønsket vi å se på de siste 10 årenes litteratur om effekten av kognitiv terapi og SSRI i behandling av depresjon. SSRI har overtatt som det dominerende antidepressive medikamentet på markedet etter trisykliske antidepressiva, mens kognitiv terapi er den mest brukte av de strukturerte psykologiske behandlingsformene.

En epidemiologisk undersøkelse utført i Oslo-området i årene 1994 til 1997 viser at livstidsprevalensen for alvorlig depresjon er 9,9% for menn og 24 % for kvinner, mens ettårsprevalensen er henholdsvis 4,1% og 9,7% (10). En studie som sammenliknet psykisk helse i Oslo og Lofoten fant få forskjeller i forekomst, mens en tilsvarende undersøkelse fant en lavere forekomst av depresjon i Sogn og Fjordane enn i Oslo (11) omtalt i (2). En gjennomgang av europeiske epidemiologiske studier viste at hver femte person vil oppleve en depressiv episode i løpet av sitt liv (12) omtalt i (2).

I 2009 ble de nasjonale retningslinjene for behandling av depresjon revidert. Hvilken behandlingstype som skal prøves først avhenger av depresjonens alvorlighetsgrad. For milde depresjoner anbefales rådgivning og psykologisk intervensjon med eventuell kortvarig kognitiv terapi. Antidepressiva skal ikke brukes ved milde depresjoner med mindre pasienten ikke responderer på øvrige tiltak. Ved moderate til alvorlige depresjoner sier retningslinjene at strukturert psykologisk behandling skal brukes som et supplement til eller alternativ for pasienter som ikke har respondert adekvat på antidepressiva (2).

Kognitiv terapi er den type psykologisk behandling som er mest systematisk studert for ikke psykotisk, unipolar depresjon hos voksne (5). I den vestlige verden er antidepressive medikamenter og kognitiv terapi de dominerende behandlingsmetodene for depresjon (6).

Siden innføringen av kognitiv terapi har det blitt gjennomført tallrike studier om effekten av denne behandlingsformen. Vi har tatt for oss studier fra de siste 10 årene som ser på effekten av kognitiv terapi versus antidepressive medikamenter hos pasienter med alvorlig depresjon.

Vår hovedproblemstilling er å sammenligne effekten av kognitiv terapi og SSRI i behandling av depresjon. Vi har sett på effekten av kombinasjonsbehandling og effekten av kognitiv terapi både på remisjon og på å forhindre tilbakefall. Det siste er viktig fordi studier viser at opptil to tredeler av personer som hadde gjennomgått en depressiv episode opplevde ny depresjon i løpet av en periode på ti år (9). Vi har også sett på studier som undersøker hvilke faktorer som påvirker effekten av de to behandlingsmetodene.

Vi har hovedsakelig lest RCT'er, men også oversiktsartikler og retrospektive studier.

Det har blitt forsket på kognitiv terapi i flere tiår. Vi ønsket å forholde oss kun til oppdatert informasjon, derfor valgte vi å begrense søket til de siste 10 årene, dvs fra 1999 til 2009. På denne måten ville vi også i større grad eliminere artikler som tok for seg eldre antidepressive medikamenter enn SSRI.

Om depresjon, kognitiv terapi og SSRI

Skåringsverktøy og effektmål

Det kliniske intervjuet står sentralt i diagnostiseringen av depresjon. Presisjonen av diagnostikken (reliabiliteten) kan ytterligere forbedres ved å bruke standardiserte, strukturerte og semi-strukturerte intervjuverktøy, eksempelvis Structural Clinical Interview for DSM-IV diagnoses (SCID-I). I de fleste studier hvor man ser på effekten av en behandling bruker man rating scales som effektmål på symptombedring. Mange studier velger å bruke både skjemaer som utfylles av behandler, f. eks. MADRS og selvrapporteringsskjema som utfylles av pasienten, slik som Beck Depression Inventory (BDI) (2) (13).

I RCT 'er har man ofte opplæringstimer med behandlerne i bruk av skåringsverktøyene for å sikre best mulig presisjon i skåringene (reliabilitet).

De viktigste skåringsverktøyene/effektmålene:

- Beck Depression Inventory (BDI)
- Daily Activity Rating Form
- Automatic Thoughts Questionnaire (ATQ)

- Dysfunctional Attitude Scale (DAS)
- The Hopelessness Scale (HS)
- Hamilton Rating Scale for Depression (HRSD/HAM-D)
- MADRS (Montgomery-Aasberg Depression Rate Scale)
- Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)
- Clinical Interview for Depression (CID)
- Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI)
- Disability-Adjusted Life Years (DALY)
-

Andre skåringsverktøy/effektmål vi møtte på i studiene vi leste:

- Zung Self-Rating Depression Scale
- Daily Mood Rating Form
- Affects Balance Scale (ABS)
- Attributional Style Questionnaire (ASQ)
- Depression-free days (DFDs)
- Quality Adjusted Life Years (QALY)
- Visual Analogue Scale (VAS)
- Raskin Depression Scale (RDS)
- Social Adjustment Scale (SAS)
- Years Lived with Disability (YLD)
- Years of Life Lost (YLL)
- Rosenberg Self Esteem Scale

Symptomer og diagnostisering

Det er to ulike diagnostiske systemer som brukes i psykiatrien; WHO's system ICD-10 og den amerikanske psykiaterforeningens system DSM-IV. Forskjellene i kriteriene for depressiv episode er små. For å kunne stille diagnosen depressiv episode etter ICD-10 må det foreligge (15):

Minst to av tre hovedsymptomer:

- Depressivt stemningsleie
- Interesse- og gledesløshet
- Energitap eller økt tretthet

Andre symptomer:

- Redusert konsentrasjon og oppmerksomhet
- Redusert selvfølelse og selvtillit
- Skyldfølelse og mindreverdighetsfølelse
- Triste og pessimistiske tanker om fremtiden

- Planer om, eller utføring av, selvskade eller selvmord
- Søvnforstyrrelse
- Redusert eller endret appetitt

Symptomene skal:

- Ha vart minst 2 uker (under 2 uker kalles det recurrent brief depression – RBD)
- Skal ikke være et resultat av annen organisk sykdom eller rusmisbruk
- Symptomene skal være tilstede mesteparten av dagen

Differensieringen mellom milde, moderate og alvorlige depressive episoder gjøres ut fra klinisk vurdering av antall, type og alvorlighetsgrad av symptomene.

Mild: Minst 2 hovedsymptomer + minst 2 av de andre symptomene

Moderat: Minst 2 hovedsymptomer + minst 3, helst 4, av de andre symptomene

Alvorlig: Alle 3 hovedsymptomer + minst 4 av de andre symptomene

Kartlegging av selvmordsrisiko er også et trinn som alltid skal være med i diagnostikken.

Det er WHO som står bak ICD-10-kodene som vi bruker i Europa, mens DSM-IV er laget av American Psychiatric Association. DSM-IV brukes i USA og innen forskning. Det er forskjeller mellom DSM-IV og ICD-10, og ikke alle begreper kan direkte videreføres fra det ene systemet til det andre, selv om de i praksis blir direkte oversatt. De studiene vi inkluderte brukte DSM-systemet. Dette er viktig å ha i bakhodet når man tolker og analyserer resultatene fra våre studier.

Klassifisering etter ICD-10

F32 Depressiv episode

F33 Tilbakevendende depressiv lidelse

Klassifisering etter DSM-IV

296.2 Alvorlig depressiv lidelse, enkelt episode

296.3 Alvorlig depressiv lidelse, tilbakevendende

311 Depressiv lidelse INA

Kognitiv terapi ved depresjon

Av de ulike psykoterapi-metodene som kan brukes i behandlingen av pasienter med depresjon, brukes vanligvis:

- Kognitiv terapi
- Interpersonell terapi
- Psykodynamisk psykoterapi
- Psykoanalytisk terapi

I vår oppgave har vi valgt å se på kognitiv terapi.

Kognitiv atferdsterapi – påvirkning av tanker og følelser

Kognitiv terapi er en psykologisk behandlingsmetode som i utgangspunktet ble utviklet for behandling av angst og depresjon.

Kognitiv terapi kan gis enten som individuell behandling eller som gruppeterapi.

Den kognitive sykdomsmodellen

ABC-modellen:

A: activating events (aktiverende hendelser)



B: beliefs (antagelser, tanker)



C: Consequenses (følelsesmessige / atferdsmessige konsekvenser)

Hovedtanker og sentrale begreper ved den kognitive depresjonsmodellen

Grunntanken ved kognitiv terapi er at en persons følelser og atferd blir bestemt ut fra personens tanker og hvordan personen oppfatter og tenker om verden. Beck introduserte ”den depressive triade” som postulerer at deprimerte personer tenker negativt om seg selv, sine omgivelser og om framtiden.

Skjema er et sentralt begrep i kognitiv teori. Alt man har sett, følt og opplevd gjennom livet gjør at man får et grunnlag for hvordan man oppfatter verden rundt seg; en ”kjerneantagelse” om hvordan verden er. Det er den biologiske, psykologiske og sosiale bagasjen som påvirker dannelsen av skjema. Våre skjema blir som et ”filter” som alt man oppfatter ubevisst blir filtrert gjennom og påvirket av. Skjemaet dannes på bakgrunn av blant annet oppvekst, miljø, sosial læring og livssyn, og gjør at man, uten å være klar over det, forholder seg til stimuli og hendelser på en bestemt måte.

Dysfunksjonelle antagelser og strategier vises i at man tilnærmer seg livet på ulike måter og gjør seg antagelser om hvordan livet "er", ut ifra hvilke skjema man har. Hos personer med negative skjema vil disse antagelsene ikke stemme helt overens med virkeligheten, og kalles derfor dysfunksjonelle. De bidrar til en slags feiloppfattelse av virkeligheten som verre enn den er.

Negative automatiske tanker er de tankene man automatisk og ubevisst får i en hvilken som helst situasjon (A i ABC-modellen). Skjema, dysfunksjonelle antagelser og strategier, samt negative automatiske tanker resulterer i følelser, og følelser påvirker i neste trinn hvordan man handler. Kognitiv terapi går ut på at man i samtale med en terapeut prøver å identifisere og deretter modifisere de negative automatiske tankene, eventuelt endre atferd, for på denne måten å påvirke følelsene.

Den kognitive depresjonsmodellen

Biologiske, psykologiske og sosiale forhold



negative skjema



dysfunksjonelle antagelser og strategier



negativ automatisk tanke (NAT)



følelse



atferd

Etter Rosenberg og Mørch (16)

Eksempel på depresjon vist ut fra depresjonsmodellen:

Sosiale, psykologiske og biologiske forhold: Har aldri vært flink på skolen. Har aldri fått noe skryt for å være flink. Har aldri utrettet noe. Far har hatt mange depresjoner.

Skjema: Jeg er ikke bra nok, jeg får ingenting til. Jeg duger ikke.



Dysfunksjonell antagelse: Det er det ikke noe vits i å prøve å få et bedre liv. Siden jeg uansett ikke er bra nok, så nytter det ikke å prøve.



⇐ Situasjon (Activating event i ABC-modellen) Eksempel:
Kjæresten slår opp.

Negativ automatisk tanke: Alt jeg gjør er galt. Ingen vil være med meg. Det er ingen vits i å prøve.



Følelsesmessig reaksjon: Trist, nedfor, tiltaksløs → depresjon.



Symptomer som kan oppstå i tillegg: Hodepine, muskelsmerter, diffuse smerter, anspenhet, konsentrasjonsvansker, søvnproblemer.



Atferdsmessig reaksjon: Depressiv atferd med tiltaksløshet, handlingslammelse, orker ingenting, ond sirkel. Kommer ikke ut av depresjonen på egenhånd.

Alt over: (16)(17)(18)(19)(20)(21).

Kognitiv terapi som behandling

I samarbeid med terapeuten blir pasienten oppmerksom på sine egne skjema, dysfunksjonelle antagelser og strategier og prøver å sette ord på og endre de negative automatiske tankene. Sammen drøftes alternative tenke- og handlemåter. I terapien lærer pasienten ferdigheter som gjør at han eller hun bedre kan håndtere disse når de kommer. Terapeuten er aktiv og kan stille konkrete, reflekterende spørsmål tilbake til pasienten, samtidig som terapeuten også vil kunne rette opp i åpenbare feil i virkelighetsoppfatningen som pasienten har. Hjelp til selvhjelp er viktig, og således er også god teoretisk informasjon til pasienten om depresjon og kognitiv teori hjelpsomt i behandlingen. Viktige faktorer i terapien er:

- Konseptualisering eller individuell problemformulering
- Hjemmeoppgaver
- Agenda og struktur
- Atferdseksperimenter
- Sokratisk utspørring
- Sosialisering til metoden
- Problemlister og målformuleringer

- Skalering og andre spesifikke teknikker
- Korrigering av tankefeil
- Evaluering

Fysisk aktivitet er en komponent i atferdsterapien ved depresjon. Trening har en positiv effekt ved depresjon (2)(24)(25)(22)

Medikamentell behandling av depresjon

Indikasjoner og retningslinjer for behandling av depresjon i Norge

Retningslinjer: Ved mild til moderat depresjon bør rådgivning og psykologisk intervensjon være førstevalget fremfor antidepressive medikamenter. Antidepressiva bør først vurderes når man ser manglende respons på ikke-farmakologiske tiltak, som for eksempel råd om god søvnhygiene, mosjon, selvhjelpsprogrammer, undervisning i angstmestringsteknikker og eventuelt kortvarig kognitiv terapi. (2)

Ved moderate til alvorlige depresjoner sier retningslinjene at strukturert psykologisk behandling skal brukes som et supplement til, eller som et alternativ for, pasienter som ikke har respondert adekvat på antidepressive medikamenter.

Ifølge retningslinjene skal medikamentell behandling av depresjon vurderes ved MADRS > 20 i tillegg til psykologisk støttebehandling (14)(22). Indikasjonen for medikamentell behandling øker hvis pasienten tidligere har hatt god effekt av dette. Å kombinere medikamentell og psykoterapeutisk behandling er indisert hvis en av delene ikke har gitt full bedring i løpet av 12 uker (14).

Den medikamentelle behandlingen av depresjon består av tricykliske antidepressiva (TCA), selektive serotoninreopptakshemmere (SSRI), serotonin-noradrenalin reopptakshemmere (SNRI), MAO-hemmere, selektive noradrenalinreopptakshemmere, reseptorantagonister og kombinerte noradrenalin- og dopaminreopptakshemmere. Hvert av disse medikamentene har en suksessrate på ca 60% (30).

Kilder:(23)(31)(22)

SSRIs virkningsprofil og bruksområder

SSRI og SNRI: Økt synaptisk konsentrasjon av serotonin og noradrenalin ved redusert synaptisk reopptak. For eksempel: Duloksetin, venlafaksin, citalopram, escitalopram, fluoksetin, fluvoksamin, paroksetin og sertralin. (31)

Patofysiologi ved depresjon og grunnlaget for effekten av antidepressiva

Farmakologisk behandling av depresjon ble oppdaget på midten av 50-tallet og revolusjonerte forståelsen av neurotransmittorer og deres reseptorer. Antidepressiva er en heterogen medikamentgruppe som hovedsakelig utøver sin virkning ved å øke tilgjengeligheten av monoaminene noradrenalin, serotonin og dopamin i synapsespalten. Forståelsen for monoaminenes medvirkning i depresjonspatologien var utgangspunktet for monoaminhypotesen (30) som var en milepel i forskningen på årsaksforhold til depresjon. Den forklarer de patofysiologiske mekanismene bak depresjon med funksjonell mangel på eller ubalanse i monoaminene, hovedsakelig noradrenalin og serotonin, på bestemte steder i hjernen (32).

En annen relativt ny hypotese forklarer virkningen av serotonin og noradrenalin ved depresjon med en nevroplastisk og trofisk modell. Denne hypotesen foreslår at det er en assosiasjon mellom depresjon og nevrontap i hippocampus og prefrontal cortex og at antidepressive medikamenter hemmer eller muligens reverserer tapet ved stimulering av nevrogenesen (33).

Bivirkninger ved bruk av antidepressiva

I motsetning til TCA har de nye antidepressiva mindre alvorlige bivirkninger. Bivirkningene er imidlertid like hyppige i forekomst som for TCA. Mulige bivirkninger er:

- Gastrointestinale bivirkninger: Kvalme, obstipasjon, dyspepsi, motilitetsforstyrrelser.
- Psykiske bivirkninger: Svimmelhet, indre spenning, søvnproblemer, "hangover"-følelse, angst, subjektiv følelse av følelsesmessig avflatethet, hypomani og mani.
- Seksuelle bivirkninger: Ejakulasjonshemming hos menn, orgasmehemming hos kvinner
- Endokrine bivirkninger og vektendring: Tap av appetitt, vektøkning.
- Sjeldnere bivirkninger: Autonome, kardiovaskulære, muskulære, nevrologiske (14).

Behandlingsresistent depresjon

Behandlingsresistente depresjoner er et økende problem blant deprimerte pasienter. Vi har analysert flere studier som ser på dette aspektet når de sammenligner kognitiv terapi og antidepressiva. Begrepet behandlingsresistent depresjon omfatter pasienter som ikke blir bedre til tross for adekvat behandling. Det er ingen fastsatt definisjon for når en depresjon som ikke

er i bedring kalles for behandlingsresistent depresjon, men én definisjon er at det foreligger behandlingsresistent depresjon hos pasienter som ikke responderer adekvat på forsøk med minst to antidepressive medikamenter(34).

Leykin et al viste at pasienter med behandlingsresistent depresjon, som hadde tidligere episoder med medikamentell behandling bak seg, har større risiko for å få dårligere effekt av antidepressive medikamenter ved senere anledninger, og jo høyere antall tidligere behandlinger, jo dårligere effekt (37). En annen teori er at de såkalte behandlingsresistente depresjonene egentlig er bipolare depresjoner. Disse vil da ikke respondere på samme på antidepressiva (Dr. Torbjørn Tvedten, spesialist i psykiatri, personlig kommentar)

Resistensutvikling for SSRI prøves forklart ut fra diverse teorier, blant annet at langtidsbehandling med antidepressiva gir toleranseutvikling ved å endre den farmakokinetiske metabolismen av medikamentet eller ved å irreversibelt påvirke reseptorer og transportører for medikamentet (40).

Relapse og Recurrence

Relapse og recurrence er to definisjoner som beskrives med samme ord på norsk; tilbakefall. Relapse er tilbakefall av depressiv episode innen et år siden forrige, og har den naturlige oversettelsen tilbakefall. Relapse regnes som et tilbakefall av den samme depressive episoden, og innebærer at pasienten aldri ble helt frisk fra den opprinnelige episoden. Recurrence er ny depressiv episode mer enn et år etter siste depressive episode. I tillegg til de tidsmessige kriteriene har vi også i to studier (45)(46) funnet kriterier på skåringsverdier for hva som defineres som relapse og recurrence. Disse ble definert som:

Relapse: HDRS ≥ 14 i to påfølgende uker

Recurrence: LIFE ≥ 5 i to påfølgende uker eller HDRS ≥ 14 etter ett år.

Problemstillinger

Vår hovedproblemstilling var å sammenligne effekten av kognitiv terapi og SSRI i behandling av unipolar depresjon. Vi har presentert resultatene i fem undergrupper:

- A) Sammenligning av kognitiv terapi og SSRI i behandling av alvorlig depressiv episode
- B) Sammenligning av kognitiv terapi og SSRI i kombinasjon sammenlignet med kognitiv terapi og SSRI separat i behandling av alvorlig depressiv episode
- C) Effekten av kognitiv terapi sammenlignet med SSRI på å forhindre tilbakefall

D) Faktorer som påvirker effekten av de ulike behandlingsmetodene

E) Andre resultater

Materiale og metode

Søkeord og kombinasjoner

Søkene ble utført i perioden 17. august 2009 til 20. august 2009. Vi brukte følgende søkeord:

- Cognitive therapy
- Behavioral og behavioural therapy
- Depression
- Antidepress*

Søkeordene ble kombinert med AND og OR. Vi valgte å søke antidepress med stjerne (trunkering) for å få med alle varianter av ord for antidepressive medikamenter (antidepressants, antidepressive agents, antidepressive treatment, antidepressive drugs osv.).

Inklusjonskriterier

I "depression" har vi inkludert:

- Depression
- Unipolar depression
- Major depression
- Major depressive disorder (MDD)
- Unipolare, ikke-melankolske, ikke-psykotiske depresjoner

Limits:

- Publisert de siste 10 årene (1999-2009)
- Vi valgte å begrense søket til kun "Title" for å få et mer spesifikt treff.

1.søk

Første søk ble utført i PubMed. Her brukte vi søkekombinasjonen:

"(cognitive therapy) OR (behavioural therapy) OR (behavioral therapy) AND depression".

Da fikk vi 176 treff. Vi gikk gjennom denne lista og selekterte for de artiklene som omhandlet kognitiv terapi og antidepressiva. I det første søket utelot vi søkeordet antidepress*. Dette valgte vi å gjøre fordi det er mange forskjellige produktnavn på antidepressive medikamenter som kunne bli ekskludert hvis vi bare søkte på antidepress*. Søket ga 176 treff, og vi satt igjen med 34 artikler som passet vår problemstilling etter 1. søk.

Det var 42 av de 176 artiklene som ikke refererte til antidepressiva i tittelen. Disse artiklene skumleste vi, og inkluderte de av dem som sammenlignet kognitiv terapi og antidepressiva. Da fikk vi 11 artikler til, så til sammen etter første søk hadde vi 45 artikler.

2.søk

Også utført i PubMed. Søkekombinasjonen i dette søket var lik som over, men med "antidepress*" i tillegg. Søket ga 26 treff, hvorav fire vi allerede hadde fått i det første søket. Vi ekskluderte treffene som ikke var aktuelle for problemstillingen, og satt igjen med åtte artikler etter 2. søk.

3.søk

Cochrane: Søkeordkombinasjonen var lik som i søk 2. Søket ga fem reviews, ingen var Cochrane reviews. Det var bare én av dem vi ikke hadde fra før.

4.søk

PsycInfo (Ovid): Samme søkeordkombinasjon. Vi fikk sju treff. Vi hadde alle fra før.

Vi endte til slutt opp med 54 artikler. Flesteparten av disse ble ekskludert da vi leste dem, da det i mange tilfeller kom fram at de omhandlet et eller flere av elementene vi hadde som eksklusjonskriterier. Til slutt satt vi igjen med 14 artikler som var relevante for vår oppgave.

Eksklusjonskriterier

Studier eller artikler som omhandler følgende ble ekskludert:

- Pasientgrupper med komorbiditet, dvs depresjoner hos pasienter med blant annet bipolaritet, psykoser, rusmisbruk eller personlighetsforstyrrelser
- Barn og unge (adolescents, opp til 18 år)
- Pasienter som fikk elektrosjokkterapi
- Studier som sammenlignet ulike former for samtaleterapi og ikke psykofarmaka
- Alle andre terapiformer enn kognitiv terapi, bla. mindfulness-based cognitive therapy, parterapi og interpersonlig terapi. Adferdsaktivering som terapiform ble inkludert.

- Vi har valgt å fokusere på SSRI, så alle studier som bruker TCA som psykofarmaka er ekskludert, med unntak av Paykel et al (40) som brukte både SSRI og TCA i sin studie.

Resultater

Vi har i denne oppgaven sett på studier som tar for seg effekten av kognitiv terapi og SSRI ved depresjon. Studiene fokuserte på forskjellige aspekter ved effektspørsmålet, så for å presentere dem på en oversiktlig måte har vi delt opp resultatene i fem undergrupper. Vi analyserte 14 studier fra den aktuelle tidsperioden.

A) Sammenligning av kognitiv terapi og SSRI i behandling av alvorlig depressiv episode

Thase et al 2000 (35):

Denne studien sammenligner kognitiv terapi med antidepressiva (fluoxetin og/eller bupropion) hos 75 menn med alvorlig depresjon og HDRS > 14. Pasientene randomiseres til én gruppe med kognitiv terapi og én gruppe med fluoxetin eller bupropion med mulighet for å bytte til det motsatte medikament ved 8 uker uten effekt. Behandlingstiden var 16 uker. "Remisjon" ble definert som HRSD < 6 ved to påfølgende konsultasjoner. "Respons" ble definert som enten remisjon eller minst 50% reduksjon av baseline HRSD-skår med HRSD ≤ 10 ved studiens slutt. "Non-respons" ble definert som mindre enn 50% reduksjon av baseline HRSD-skår eller HRSD > 10 ved studiens avslutning. Effektmål var DAS, ATQ, ABS, BDI, GAS og HRSD.

Resultater: Det ble ikke funnet signifikant forskjell i remisjonsrate mellom de to behandlingsformene. En signifikant større andel pasienter i kognitiv terapi-gruppen hadde ikke respondert på behandling (non-respons) ved studiens slutt etter 16 uker, 46% non-responders sammenlignet med 13% i antidepressiva-gruppen. Pasienter i antidepressiv-gruppen kom også signifikant raskere til en stabil respons enn kognitiv terapi-gruppen.

Diskusjon: Hvis man ser på remisjon, som er vårt hovedfokus, viste studien ingen signifikant forskjell mellom de to gruppene. Likevel må det vektlegges at det er en betydelig større andel respondenter i antidepressiva-gruppen enn i kognitiv terapi-gruppen.

DeRubeis et al 2005 (50):

Denne RCT'en sammenligner effekten av kognitiv terapi vs paroxetine over en 16 ukers periode og kontrolleres mot placebo. HRSD ble brukt som effektmål. Studien ble utført ved to amerikanske universiteter. Responsratene var henholdsvis 50% for antidepressiv medikasjon, 43% for kognitiv terapi og 25% for placebo. Placebobehandling ble avsluttet etter 8 uker.

Halvveis i studien, dvs etter 8 uker, viste både kognitiv terapi og farmakoterapi en bedre effekt enn placebo, men forskjellen var bare signifikant for medikasjon, ikke for kognitiv terapi. Etter 16 uker var responsraten lik og signifikant for både farmakoterapi og kognitiv terapi (58% på begge). Remisjonsraten var 46 % for medikasjon og 40% for kognitiv terapi. Det ble utført oppfølgingsanalyser av "site X treatment Interaction", som defineres som en forskjell/bias mellom de to stedene studien ble utført på. Denne forskjellen kan utgjøres av enten forskjeller i pasientgruppen eller i behandlingsprosedyrene ved de to universitetene eller begge deler. I denne studien ble det påvist en site X treatment interaction som det ble korrigert for. Pasientkarakteristika som påvirket resultatene var eksempelvis større tilstedeværelse av andre psykiske lidelser, eks angstlidelser, i den ene pasientgruppen. Disse vil kunne respondere bedre på paroxetine (SSRI) som har en anxiolytisk effekt. Pasientgruppen med høyest tilstedeværelse av akse 1 lidelser hadde best effekt av farmakoterapi. Studien ble utført på to forskjellige universiteter. På det ene universitetet hadde pasienter bedre effekt av kognitiv terapi enn på det andre, og terapeutenes erfaring og kunnskap ble regnet som bedre ved det dette universitetet.

Leykin et al 2007 (37):

Leykin et al tar utgangspunkt i studiepopulasjonen til DeRubeis et al 2005 (50), og bruker dataene derfra til å gjøre en retrospektiv studie med fokus på behandlingsresistent depresjon. Målene med studien var å finne ut:

- Om det er sammenheng mellom antall tidligere behandlinger med antidepressiva og effekten av å bruke antidepressiva ved senere depressive episoder.
- Om det er sammenheng mellom antall tidligere behandlinger med antidepressiva og respons på kognitiv terapi

I DeRubeis studie ble 240 pasienter med alvorlig depresjon og HRSD ≥ 20 tilfeldig fordelt for å motta enten kognitiv terapi, SSRI eller placebo. Antidepressiva og kognitiv terapi ble gitt i 16 uker, mens placebo i kun 8 uker av etiske grunner. Placebogruppen ble ikke analysert i Leykins studie. Informasjon om tidligere antidepressiv behandling ble innhentet fra pasientenes journaler og ved hjelp av et eget spørreskjema hvor pasientene fylte ut hvor god effekt de tidligere hadde hatt av antidepressiva. Resultatene ble målt i endring av HRSD og remisjon ved 16 uker ble definert som HRSD < 7 .

Resultater: Det var ingen forskjell i compliance blant pasienter som aldri hadde fått antidepressiva og de som hadde fått det en, to eller flere ganger tidligere. Antall tidligere behandling med antidepressiva hadde heller ingen påvirkning på compliance blant pasienter som ble behandlet med kognitiv terapi.

Det var ingen forskjell i responsrate på tidligere forsøk med antidepressiva mellom de to gruppene. Studien viste derimot at pasienter med behandlingsresistent depresjon, som hadde blitt behandlet tidligere med antidepressiva, hadde dårligere effekt av antidepressive medikamenter ved senere behov, og jo flere tidligere behandlinger, jo dårligere effekt. Leykin et al foreslår at en av grunnene til dette kan være at disse pasientene har en preeksisterende nevrokjemisk resistens mot behandling, som forklarer deres manglende effekt.

Antall tidligere behandlingsforsøk med antidepressiva hadde ingen negativ påvirkning på effekten av kognitiv terapi. Studien konkluderer med at effekten av antidepressiv medikasjon er dårligere enn kognitiv terapi hos pasienter med behandlingsresistent depresjon. For disse er det naturlig å anbefale kognitiv terapi framfor nye forsøk med antidepressiva. Ut fra at effekten av antidepressiv medikasjon påvirkes negativt av tidligere behandling med antidepressive medikamenter mens kognitiv terapi ikke påvirkes av dette, kan dette være en indikasjon på at kognitiv terapi og antidepressiva virker på depresjon via forskjellige neurokjemiske mekanismer, mener Leykin et al.

Dimidjian et al 2006 (38):

Denne studien sammenlignet atferdsaktivering (behavioural activation (BA), kognitiv terapi og antidepressiva. Antidepressiva ble i tillegg sammenlignet med placebo. Studien undersøkte også hva betydningen av initial alvorlighetsgrad hadde å si for behandlingsresultatene.

Pasientgruppen bestod av 241 pasienter med MDD som skåret høyere enn 20 på BDI-II og høyere enn 14 på HRSD. Pasientgruppen ble delt i to grupper: Gruppe 1 med høy alvorlighetsgrad ($HRSD \geq 20$) og gruppe 2 med lav alvorlighetsgrad ($HRSD \leq 19$). Pasientene ble randomisert til atferdsaktivering, kognitiv terapi, antidepressiva eller placebo. Paroxetine ble brukt som antidepressivt medikament. Studien varte i 16 uker. Resultatene ble målt i HRSD og BDI-II.

Resultater: Frafall var 44 % i antidepressiva-gruppen, men lavt i de andre gruppene. I gruppen med høy alvorlighetsgrad var det en signifikant total bedring for alle gruppene som mottok aktiv behandling både på HRSD og BDI-II. Både paroxetine og BA hadde en signifikant bedre effekt enn kognitiv terapi i denne gruppen. I gruppen med milde depresjoner fant man ingen forskjell i effekt mellom de ulike behandlingsformene når de ble sammenlignet.

Resultatene i denne studien indikerte at både adferdsaktivering og antidepressiva har sammenlignbar effekt og er mer effektiv enn kognitiv terapi hos pasienter med alvorlig depresjon med $HRSD \geq 20$. Denne effektforskjellen ble altså bare observert hos de mest alvorlig deprimerte pasientene. Atferdsaktivering ga signifikant større andel pasienter i remisjon og hadde bedre compliance enn de andre behandlingsmetodene.

Bifunn: Samme studie fant også at antidepressivabehandling over 8 uker var signifikant bedre enn placebo hos alvorlig deprimerte, men det ikke var noen signifikant forskjell i resultater mellom antidepressiva og placebo hos pasienter med milde og moderate depresjoner.

B) Kognitiv terapi og SSRI i kombinasjon sammenlignet med kognitiv terapi og SSRI separat i behandling av alvorlig depressiv episode

Oei et al 1999 (39):

Denne studien undersøker om antidepressiva påvirker effekten av kognitiv terapi. Pasienter som går til kognitiv terapi har ofte startet opp behandling med antidepressiva i forbindelse med terapien, eller står allerede på det fra før. Spørsmålet er om dette påvirker effekten av samtaleterapien på noen måte, enten til det bedre eller til det verre. Pasientens behandling kan ofte være fordelt mellom to instanser; fastlegen som foreskriver antidepressiva og terapeuten som behandler med kognitiv terapi. Det kan være vanskelig å vite om det å stå på antidepressiva vil ha innvirkning på den kognitive terapien, og forskningen har vist litt forskjellige resultater, i følge Oei.

Denne studien så på to grupper; gruppe A, som allerede stod på antidepressiva (ingen endring av dose eller type ved oppstart av studien og medisineren ble fortsatt hele studien) og som fikk tilleggsbehandling med kognitiv gruppeterapi vs den andre gruppen, gruppe B, som ikke stod på medisiner og som bare fikk kognitiv gruppeterapi. Til sammen var det 71 personer med i studien. Resultatene ble målt ved endring i score på følgende skåringsverktøy: BDI, Zung Self-Rating Depression Scale, Daily Activity Rating Form, Daily Mood Rating Form, Automatic Thoughts Questionnaire (ATQ), DAS og The Hopelessness Scale (HS)

Resultater: Totalt sett hadde begge gruppene forbedring på alle skåringer, unntatt på Hoplessness Score, hvor begge gruppene ikke hadde noen signifikant forbedring. Det var ingen signifikant forskjell mellom de to gruppene på noen av skåringene. Studien konkluderer med at det å stå på antidepressiva samtidig som man går i kognitiv gruppeterapi er like effektivt som det å bare gå i kognitiv gruppeterapi. Artikkelforfatteren spør seg: Hvor ble det da av effekten av de antidepressive medikamentene? Tre teorier ble fremlagt:

1. Dårlig medikamentcompliance fra gruppe A? Dette er lite sannsynlig, fordi pasientenes medikamentelle status ble nøye overvåket både før, under og etter de mottok kognitiv terapi.

2. At pasientene i gruppe A var mer alvorlig deprimert, siden de sto på antidepressiva enn pasientene i gruppe B? Det er en mulighet, men de kryss-analyserte for dette i studien og det ble ikke vist noen signifikant bias i forhold til alvorlighetsgrad av depresjon mellom de to gruppene. Dette taler således i mot denne teorien, påpeker artikkelforfatterne.

3. At dosen antidepressive medikamenter pasientene i gruppe A fikk, var suboptimal. Det kan være en mulighet, og den ble heller ikke undersøkt for, i og med at pasientene i gruppe A fortsatte å stå på den samme dosen som de alltid hadde stått på da de ble med i studien. Men for at denne teorien skulle være utslagsgivende, betyr det at alle 26 pasientene i gruppe A skulle stå på suboptimal dose, og da må man spørre seg hvor sannsynlig dét er.

C) Effekten av kognitiv terapi sammenlignet med SSRI på å forhindre tilbakefall av depresjon

Medikasjon har bevist god effekt i behandling av depresjoner i akutfasen, men likevel er det høy tilbakefallsrate. Dette til tross for at det i dag er standard at medikamentell behandling for depresjon skal vare minst 6 mnd etter remisjon for å forhindre tilbakefall. (2) ([40](#)).

Paykel et al 1999 og 2005 ([41](#)) ([43](#)):

Paykel et al samarbeidet med Ramana et al, som forsket på om årsaken til den høye tilbakefallsraten kunne være at post-hospital oppfølging var for dårlig, men konklusjonen hos Ramana et al var at medisinerer utenfor sykehus var adekvat og tilfredsstillende (38) omtalt i (48). Deprimerte pasienter har, på tross av adekvat oppfølging og behandling, høy risiko for tilbakefall. I følge Paykel et al er kognitiv terapi mindre kostnadseffektivt enn antidepressiva i den akutte behandlingen av en depresjon, fordi utgiftene til terapeutisk behandling er så høy i Storbritannia. Paykel et al har gjort to store studier, den ene i 1999 og den andre i 2005. Begge to ser på effekten av kognitiv terapi på å forhindre tilbakefall. 1999-studien ser også på effekten av de to behandlingsformene på remisjon, siden ingen av pasientene som var med i studien hadde oppnådd remisjon. 1999- studien følger pasientene i et år etter akutfase, mens 2005-studien ser retrospektivt på den samme pasientgruppen 6 år etter.

Paykel et al 1999: Undersøkte 158 pasienter som kun har hatt delvis remisjon med antidepressiv medikasjon, som har HRSD ≥ 8 og BDI ≥ 9 og som:

- Hadde blitt behandlet med moderat høy dose av antidepressiv medikasjon uten adekvat effekt av dette i akutfasen
- Hadde residualsymptomer etter akuttbehandlingen
- Alle pasientene ble behandlet aktivt i fem måneder for så å bli fulgt opp i ytterligere tolv måneder. De ble randomisert til enten å motta kun antidepressiv medikasjon (enten

fluoxetine eller amitryptiline) eller antidepressiv medikasjon pluss kognitiv terapi etter akuttbehandling.

Gruppen som mottok kognitiv terapi og antidepressiva hadde en høyere remisjonsrate, på 24% vs 11%. Den hadde også kun 29% tilbakefall til sammenligning med 45% i kontrollgruppen etter follow-up perioden var fullført. Remisjon var definert som HDRS < 8 og BDI < 9 med varighet over 4 uker.

Diskusjon: I denne studien ble pasienter randomisert til enten medikasjon alene eller sammen med kognitiv terapi. Medikasjonen som ble gitt var enten fluoxetine, som er et SSRI, eller amitryptiline, som er et TCA. Hva som ble gitt til hvem ble valgt ut fra hva pasientene stod på ved inklusjonstidspunktet, det ble altså ikke valgt av studiens egne psykiatere. 40% stod på TCA og 60% på SSRI. Vår oppgave fokuserer hovedsakelig på SSRI, så i og med at denne studien også tar for seg TCA, kommer den litt på siden. Vi har likevel valgt å ta den med da dette er en stor og anerkjent studie, og flertallet av pasientene stod på SSRI.

Paykel et al 2005(43):

Paykel et al 2005 fikk kontakt med 85% av pasientene fra 1999. Via semi-strukturerte intervjuer og spørreskjema som pasienten fylte ut selv, undersøkte de hvor mange som hadde fått tilbakefall. Oppfølging etter 6 år viste at det tok lenger tid før pasientene som fikk kognitiv terapi fikk tilbakefall enn pasientene som bare stod på antidepressiva. Tilbakefallsraten blant kognitiv terapi-gruppen var lavere enn hos antidepressiva-gruppen de først 3,5 årene, men etter dette viste kognitiv terapi ingen bedre resultater enn antidepressiva. Fordelen med kognitiv terapi framfor antidepressiva varte altså ikke utover 3,5 år.

Segal et al 1999 (44):

Segal et al undersøkte 30 pasienter som tidligere hadde vært deprimerte, men som ved undersøkelsestidspunktet var i remisjon. Pasientene hadde enten fått kognitiv terapi i 20 uker eller SSRI i 6 måneder. Studien fant at pasienter som fikk antidepressiv behandling hadde en signifikant større økning i dysfunksjonelle antagelser etter å ha fått induisert trist stemning (induced sad mood) enn pasienter som ble behandlet med kognitiv terapi. Dette ble tolket som at de pasientene som får kognitiv terapi er bedre rustet til å mestre tristhet enn psykofarmakabehandlede pasienter. Segal et al viste også at det var en signifikant sammenheng mellom høyt nivå av dysfunksjonelle antagelser ved induisert trist stemning og økt risiko for tilbakefall. De konkluderer således med at kognitiv terapi gir bedre preventiv effekt på å forhindre tilbakefall enn antidepressiva.

Dobson et al (45):

Dobson et al målte den vedvarende effekten av akuttbehandling med enten adferdsaktivering (BA), kognitiv terapi eller paroxetine. Studien tok utgangspunkt i pasientene fra Dimidjian et al (38), som hadde fått 16 ukers behandling med en av disse tre. De som hadde fått antidepressiva hos Dimijan ble delt i to og randomisert til å enten forsette med antidepressiva eller placebo. Dobson et al undersøkte den vedvarende effekten av de ulike behandlingsmetodene i forhold til relapse (tilbakefall av den behandlede depressive episoden) og recurrence (ny depressiv episode).

Det var 106 pasienter totalt, hvorav 48 pasienter ikke opplevde relapse. Disse ble fulgt videre enda et år for å se om de fikk recurrence. Pasientene ble altså fulgt i 2 år etter akuttbehandling med mindre de fikk tilbakefall. Relapse ble definert som HRSD >14 eller PSR (Psychiatric Status Rating) >5 i to uker innen ett år. Recurrence ble definert med de samme verdier etter ett år.

Når man sammenlignet den aktive behandlingen (kognitiv terapi, BA og antidepressiva) med placebogruppen, fant man at det bare var kognitiv terapi som hadde signifikant bedre effekt enn placebo, mens akuttbehandling med atferdsaktivering eller antidepressiv medikasjon ikke hadde en signifikant forskjell fra placebo.

Antidepressiva-gruppen stod kun på medikasjon i ett av de to oppfølgingsårene. Derfor analyserte man også resultatene uten å sammenligne med placebogruppen. Man fant da at kognitiv terapi hadde signifikant lavere relapse/recurrence-rate enn antidepressiv medikasjon.

Diskusjon: Svakheter med studien var at den hadde liten studiepopulasjon i det andre oppfølgingsåret, samt mulighet for retensjonsbias og at det ikke forelå mulighet for å endre type antidepressiv medikasjon ved manglende respons.

Hollon et al 2005: (51)

I denne randomiserte kontrollerte studien sammenlignet Hollon et al tilbakefallsraten hos 3 grupper som fikk ulik akutfasebehandling for sin depresjon. Akutfasebehandlingen varte i 16 uker og oppfølgingen var over et år.

Gruppe 1: fikk kognitiv terapi som akutfasebehandling og maks tre booster-doser i oppfølgingen over ett år.

Gruppe 2: fikk antidepressiv medikasjon i akutfasen og fortsatte med dette

Gruppe 3: fikk antidepressiv medikasjon i akutfasen som gradvis ble erstattet med placebo.

Alle de pasientene som ikke hadde fått tilbakefall innen et år ble fulgt videre i forløpet for å undersøke for eventuell recurrence. Antidepressiv medikasjon som ble brukt var initialt

Paroxetine, forsterket med Litium og Desipramin hvis adekvat effekt ikke var oppnådd etter 8 uker. Resultater ble målt med HDRS og LIFE.

Relapse ble definert som: 3 uker med økende symptomer den første måneden i oppfølgingsfasen eller HDRS ≥ 14 eller LIFE ≥ 5 i to påfølgende uker i løpet av oppfølgingsfasen. Recurrence ble definert med de samme verdier etter første oppfølgingsår.

Resultater: Studien fant at pasienter behandlet med kognitiv terapi hadde en signifikant mindre sannsynlighet for å oppleve tilbakefall av sin aktuelle depressive episode enn pasientene som gradvis gikk over til placebo. Det var ingen signifikant forskjell mellom kognitiv terapi-gruppen og gruppen som stod på vedvarende behandling med antidepressiv medikasjon.

Bockting et al 2005 (47):

Denne RCT'en sammenligner kognitiv gruppeterapi (CBT) med "treatment as usual" (TAU) i forebyggingen av tilbakefall hos pasienter med tilbakevendende depresjon i remisjon. Pasientpopulasjonen var 187. Inklusjonskriterier var minst to tidligere alvorlige depressive episoder, remisjon i minst 10 uker og med nåværende HRSD-score > 10 . Pasientene ble randomisert til enten å motta kognitiv gruppeterapi eller kognitiv gruppeterapi + "treatment as usual". Treatment as usual ble definert som standard behandling (inkl. ingen behandling) og det ble ikke satt noen restriksjoner på bruk av antidepressiv medikasjon. Tilbakefall ble målt med alvorlig depresjon etter SCID-I, alvorlighetsgraden av depressive residualsymptomer med HRSD og dysfunksjonelle holdninger med DAS-A.

Resultater: For pasienter med fem eller flere tidligere depressive episoder reduserte kognitiv terapi signifikant tilbakefallsraten. Antallet tilbakefall var signifikant lavere i TAU+CBT-gruppen enn i TAU-gruppen hos pasienter med fem eller flere tidligere episoder, henholdsvis 46% vs 72 % etter to års oppfølging.

Det ble ikke funnet noen skjevfordeling i medikasjon mellom gruppene som eventuelt kunne ha påvirket resultatene. SSRI var den hyppigst brukte medikamenttypen blant treatment as usual-gruppen.

Svakheter ved studien: Studien sammenligner kognitiv terapi med treatment as usual, og treatment as usual er vanligvis SSRI (7), men i denne studien kunne TAU være enten behandling med antidepressiva eller ingen bruk av medikasjon. Således kan ikke resultatene si noe definitivt om effekten av kognitiv terapi i forhold til medikasjon, fordi det er usikkert hvor stor andel av pasientene som ble behandlet med antidepressiva.

Betydningen av antall tidligere depressive episoder for effekt av kognitiv terapi må tolkes med forsiktighet grunnet liten utvalgsstørrelse og høyt frafall fra studien. Det ble heller ikke kontrollert for om medikasjonsbruken var adekvat mellom hver konsultasjon. Det var ingen kontrollgruppe for effekten av uspesifikke faktorer som blant annet ekstra oppmerksomhet og gruppedeltakelse blant pasientene i CBT+TAU-gruppen, så det kan ikke sies helt sikkert om den bedre effekten som denne gruppen hadde faktisk skyldes kognitiv terapi per se eller ble påvirket av andre uspesifikke faktorer i tillegg.

D) Faktorer som påvirker effekten av de ulike behandlingsmetodene

Bagby et al 2008([48](#)):

Bagby et al undersøker to RCT'er som ser på om pasientenes personlighetskarakteristika er prediktive for responsen på enten kognitiv terapi eller farmakoterapi, hovedsakelig SSRI. De kartla personlighetstrekk med NEO Personality Inventory. Studien viste at pasienter som skåret høyt på nevrotisme i personlighetsvurderingen hadde større sannsynlighet for å respondere på farmakologisk behandling enn på kognitiv terapi. Artikkelforfatterne postulerer at en mulig forklaring til dette kan være at nevrotisme reflekterer en arvelig predisposisjon for å oppleve høye nivåer av negativ affekt, slik at pasientene er for emosjonelt dysregulert til å generere de psykologiske resurssene som trengs for å muliggjøre kognitive strategier som kreves for kognitiv terapi. De foreslår at kombinasjonsterapi med kognitiv terapi og SSRI kan være fordeltaktig for disse pasientene. Da kan SSRI påvirke og balansere de systemene som er involvert i de dysregulerte emosjonene som disse pasientene har og således bidra til at de kan oppnå bedre effekt av kognitiv terapi.

Pasienter som skåret lavt på tillit viste også bedre effekt av farmakoterapi enn kognitiv terapi. Årsaken til dette kan være vanskeligheter med å oppnå en god allianse med terapeuten.

Fournier et al 2009 ([49](#)):

Denne studien er basert på Derubeis et al 2005 ([50](#)) og Hollon et al 2005 ([51](#)) som sammenligner effekten av antidepressiv medikasjon og kognitiv terapi. Formålet med studien var å identifisere variabler som kan brukes til å si noe om effekten av kognitiv terapi og antidepressiv medikasjon i behandlingen av depresjon. Variablene som ble brukt var enten preskriptive eller prognostiske. En preskriptiv variabel, også kalt en moderator, predikerer en forskjell i utfall mellom to eller flere behandlingstyper. En prognostisk variabel predikerer behandlingsutfall uavhengig av behandlingstype og kan brukes til å indikere hva slags pasienter som har spesielt behandlingsresistent depresjon. Studien brukte pasientutvalget til artiklene

nevnt over. Alle potensielle prediktorer ble registrert ved baseline før randomisering. HRSD ble brukt som effektestimat.

Resultater: Av prognostiske variabler ble det funnet at alder og kronisitet var negative variabler som gav lavere symptombedring. Høy intelligens var en positiv prognostisk variabel. For preskriptive variabler fant man at kognitiv terapi var mer effektivt enn antidepressiv medikasjon hos pasienter som opplevde stressende livshendelser i livet sitt, som var gift eller samboende eller arbeidsledige.

Begrensninger ved studien: Studien tar ikke høyde for interaksjoner mellom prediktorene, for eksempel mellom alder og sivilstatus. Valg av baselinevariabler var basert på tidligere rapporter i litteraturen, som det ikke fantes så mange av. På denne måten kan man ha unngått å undersøke for viktige prediktorer.

E) Andre resultater

Er resultatet fra effektstudier overførbare til klinisk praksis?

Merrill et al 2003([52](#)):

Denne studien ser på hvor appliserbare resultater fra RCT'er er i en klinisk setting. Studien ble utført i allmennpraksis, nærmere bestemt et kommunalt psykisk helsesenter, hvor de strenge kriteriene som randomiserte kontrollerte studier har, er vanskeligere å overholde. Studien undersøker om de resultatene RCT'er har vist vedrørende effekt av kognitiv terapi er overførbare til det mer kaotiske og hektiske hverdagslivet på et helsesenter. RCT'ene som ble vurdert sammenlignet kognitiv terapi og farmakoterapi, som begge viste at kognitiv terapi hadde en signifikant bedre effekt enn antidepressiva målt med BDI og GAF (64) (65). Det er flere faktorer i en RCT-studie som kan bidra til å gi den bias, og som gjør at resultatet fra en RCT ikke nødvendigvis kan direkte overføres til klinisk praksis. Denne studien undersøker om disse biasene er av betydning eller ikke.

Typiske biaser i RCT'er er:

- Klinikere som er med i en studie er sannsynligvis litt ekstra interesserte i temaet, og kan ofte ha større erfaring med den type behandling som blir undersøkt.
- Overvåkingen og oppfølgingen er ofte mer detaljert og nøye for pasienter som er med i en studie enn pasienter som ikke er det
- I klinisk praksis kan det være vanskelig å overholde de strenge restriksjoner som blir brukt i RCT'er.([53](#))

Studien konkluderer med at selv om det er stor forskjell på forholdene i en RCT og i klinisk praksis, er resultatene fra RCT'er overførbare til klinisk praksis.

Forskjell i compliance

Leykin et al 2007 ([37](#)), også omtalt tidligere:

Leykin et al viste i sin studie med 240 pasienter randomisert til enten 16 uker med kognitiv terapi eller SSRI eller 8 uker med placebo, at det ikke var noen signifikant forskjell i compliance mellom de som fikk antidepressiva og de som fikk kognitiv terapi. Det var heller ingen forskjell på compliance av medikamentell behandling uavhengig av antall tidligere forsøk med antidepressiva.

Oppsummering av resultatene

A) Sammenligning av kognitiv terapi og SSRI i behandling av alvorlig depressiv episode

Bedre: Én studie viser at kognitiv terapi har høyere remisjonsrate enn antidepressiva på behandlingsresistent depresjon. ([37](#)).

Ingen forskjell: To studier viser at det ikke er signifikant forskjell i remisjonsrate mellom de to behandlingsformene. ([35](#), [50](#))

Verre: Én studie viser at antidepressiva har bedre effekt enn kognitiv terapi ([38](#)).

B) Kognitiv terapi og SSRI i kombinasjon sammenlignet med kognitiv terapi og SSRI separat i behandling av alvorlig depressiv episode

Bedre: Én studie viser at kombinasjonsterapi virker bedre enn bare antidepressiva alene ([41](#))

Ingen forskjell: Én studie viser ingen forskjell i effekt mellom antidepressiva i kombinasjon med kognitiv terapi sammenlignet med bare kognitiv terapi. ([39](#))

C) Effekten av kognitiv terapi sammenlignet med SSRI på å forhindre tilbakefall av depresjon.

Bedre med kognitiv terapi alene: To studier viser at kognitiv terapi har signifikant bedre effekt på å forhindre tilbakefall enn antidepressiva. ([44](#), [45](#))

Bedre med kombinasjonsbehandling: En studie viser at kognitiv terapi i kombinasjon med antidepressiva har bedre effekt på å forhindre tilbakefall enn antidepressiva alene. Denne kombinasjonsfordelen ble ikke vist å holde seg lenger enn 3,5 år. ([41](#), [43](#))

En femte studie konkluderer med at kognitiv gruppeterapi i kombinasjon med “Treatment as usual” har bedre forebyggende effekt på tilbakefall enn kognitiv gruppeterapi alene. (47)

Ingen forskjell: Én studie finner at det ikke er noen forskjell mellom kognitiv terapi alene versus antidepressiv medikasjon alene på å forbygge tilbakefall. (51)

D) Faktorer som påvirker effekten av de ulike behandlingsmetodene

Faktorer som bidrar til at SSRI har bedre effekt enn kognitiv terapi:

- Personer som skårer høyt på nevrotisisme (48)
- Personer som skårer lavt på tillit (48)
- Høy alder (49)

Faktorer som bidrar til at kognitiv terapi har bedre effekt enn SSRI:

- Høy IQ (49)
- Personer som har mange stressende faktorer i livet sitt
- Gifte/samboere
- Arbeidsledige (49)

Samlet oppsummering av alle resultater A-D:

Fem studier viser at kognitiv terapi alene, eller i kombinasjon med SSRI, er bedre enn SSRI alene (37) (43) (41) (44) (45). Fire studier viser at det ikke er noen forskjell mellom kognitiv terapi og SSRI, verken alene eller i kombinasjon (35) (39) (50) (51). En studie viser at SSRI alene er bedre enn kognitiv terapi (38). To studier viser at for noen undergrupper pasienter har SSRI bedre effekt enn kognitiv terapi, mens for andre undergrupper har kognitiv terapi bedre effekt (49) (48).

Oppsummering av punkt E) Andre resultater:

- Resultatene fra randomiserte kontrollerte studier om antidepressiva og kognitiv terapi er overførbare til klinisk praksis (52)
- Det er ingen forskjell i pasientcompliance mellom kognitiv terapi og behandling med antidepressiva (37)

Diskusjon

Oppsummering av hovedfunn

Når vi ser enkeltvis på hver undergruppe av resultatene, blir konklusjonen på hver av dem:

- A) Alt i alt ser de to behandlingsmetodene ut til å være likeverdige i behandling av depressiv episode.
- B) To studier viste motstridende resultater, og det er således ikke sterke nok holdepunkter for å si at kombinasjonsbehandling virker bedre, dårligere eller like bra som enkeltbehandling i behandling av en depressiv episode.
- C) Kognitiv terapi, enten alene eller i kombinasjon med SSRI, har bedre effekt på å forhindre tilbakefall enn kun SSRI.
- D) Det finnes faktorer som påvirker behandlingseffekten av begge behandlingsmetodene.

Diskusjon av hovedfunn

I vår oppgave har vi lest og vurdert RCT'er, oversiktsartikler, en benchmarking studie og retrospektive studier. Ingen meta-analyser er blitt vurdert i oppgaven. Én meta-analyse ble funnet med vår søkestrategi; Gloaguen et al 1998 ([55](#)), men denne ble eliminert fordi den omhandlet eldre studier som hovedsakelig vurderte effekten av TCA. De fleste av studiene i vår oppgave var RCT'er, som er gullstandard for effektspørsmål. Vi har lest studier med stor spredning i utvalgsstørrelsen.

Hva kan være årsaken til de sprikende resultatene i vår oppgave?

En av årsakene til at materialet vi har vurdert ikke har gitt et tydelig resultat i favør av en av behandlingsformene, kan skyldes at vi ikke har hatt et stort nok antall studier å analysere. Det er likevel mulig at resultatene hadde vært like sprikende selv om vi hadde undersøkt flere studier. En annen årsak kan være at studiene som er utført på dette emnet er for lite sammenlignbare, og at dette ikke har kommet tydelig nok fram i vår oppgave. Vi har ikke gjort statistiske utregninger på sammenlignbarhet slik det gjøres i meta-analyser.

En av årsakene til at vi i vår oppgave ikke finner at den ene behandlingsformen er overlegen den andre, kan være at dette rett og slett er tilfellet, tatt i betraktning at kognitiv terapi og antidepressive medikamenter virker via ulike mekanismer. Hva kan være årsaken til at to så forskjellige terapiformer ikke har noen klar forskjell i effekt?

En forklaring på at kognitiv terapi ved alvorlig depresjon ikke er vist å være bedre enn medikamenter, kan være at pasientene er så deprimerte at deres kognitive evner er redusert i en slik grad at de er mindre mottakelige for kognitiv terapi. Dette kan være årsaken til at man ser en effektforskjell i favør av kognitiv terapi på depresjoner med mildere alvorlighetsgrad (jfr. nasjonale retningslinjer for behandling av mild til moderat depresjon).⁽²⁾ Et argument *for* kognitiv terapi er at det ikke er tilstrekkelig å behandle den nevrokjemiske ubalansen av transmittere som foreligger ved depresjon, men at de negative følelses- og tankemønstrene også må bearbeides.

Alvorlige depresjoner blir sannsynligvis mer styrt av nevrobiologiske faktorer enn de mildere formene. Antidepressiva påvirker disse nevrobiologiske mekanismene mer effektivt enn kognitiv terapi. Man kunne tenke seg at kombinasjonen kognitiv terapi og SSRI vil virke bedre enn monoterapi. To studier i vår oppgave tok for seg dette. Én studie fant at kombinasjonsterapi hadde bedre effekt enn monoterapi, mens én studie ikke fant noen forskjell. (39) (40)

Gullstandard innenfor forskning er systematiske oversiktsartikler og meta-analyser gjennomført av The Cochrane Collaboration. Det har ikke blitt gjennomført noen Cochrane-review som treffer vår problemstilling de siste 10 årene. Dette gjør det vanskelig å sammenligne våre resultater med oppsummert forskning på området. Det er ønskelig at det i fremtiden produseres flere studier, systematiske oversikter og meta-analyser som ser på effekten av kognitiv terapi og SSRI i behandling av depresjon. Dette vil underbygge eller avkrefte de effektresultatene som er blitt funnet i tidligere studier, og gi sterkere holdepunkter for valg av behandlingsform.

Diskusjon av metode

Vurdering av materialet

Vi har gjennomgått 54 artikler. 36 av disse ble vurdert og senere ekskludert fra arbeidet med å finne svar på problemstillingen vår, men både innholdet fra disse, og fra andre studier og artikler vi har lest, er brukt til å lage bakgrunnsdelen av oppgaven. Vi har brukt 14 studier i resultatdelen av oppgava. 13 av disse var designet slik at de svarte på problemstillingen vår. Resultatene fra den siste studien har gitt nyttig informasjon som vi har tatt med for å belyse andre aspekter som kan vektlegges ved valg av behandlingsmetode.

Vurdering av tidsbegrensningen på søket

Artiklene i oppgaven er fra tidsperioden 1999 til 2009. Vi valgte å ikke bruke artikler fra før 1999 da disse i større grad bruker TCA som antidepressiva og en av hensiktene med denne oppgaven var å finne oppdatert og tidsaktuell litteratur om kognitiv terapi og SSRI. Det kunne imidlertid vært interessant å lese eldre studier for å se om resultatene fra disse samsvarer med resultater fra nyere studier sett i sammenheng med den økende bruken av, og kompetansen om, kognitiv terapi og SSRI. Ved å ta dette valget om tidsbegrensning kan vi ha gått glipp av betydningsfulle studier og meta-analyser publisert før 1999.

Oppgaven ble påbegynt i august 2009, og alle søkene våre ble utført i løpet av fire dager. Litteraturstudier kan bli bedre hvis man gjør gjentatte søk i samme databaser over tid. Ideelt sett kunne vi gjort et nytt søk i august 2010 for å få et mest mulig oppdatert datasett, men da

var vi allerede godt i gang i arbeidet med oppgaven. Totalt sett gikk vi gjennom 54 artikler. 18 av disse oppfylte inklusjonskriteriene, men fire av de ble ekskludert underveis i arbeidet. Totalt 40 artikler ble ekskludert etter søkeprosessen.

Vurdering av valg av søkeordkombinasjon og inklusjons- og eksklusjonskriterier

Vi valgte å formulere en vid og uspesifikk problemstilling for å inkludere flest mulig aktuelle artikler i søket. I søkefasen prøvde vi ut mer spesifikke og avgrensede søkeordkombinasjoner, men oppdaget da at mange artikler som dukket opp i de ikke-spesifiserte søkene ikke kom med i de mer spesifiserte søkene. Hvis vi hadde valgt en smalere søkestrategi kunne vi risikert å gå glipp av viktige studier. Den vide søkeordkombinasjonen medførte imidlertid at mange artikler som oppfylte eksklusjonskriteriene våre ble inkludert i søkeresultatene. Disse ekskluderte vi allerede på et tidlig tidspunkt ved å lese gjennom artikkeltitlene i søkelistene. For mange av artiklene kom det ikke tydelig fram av tittelen at de oppfylte eksklusjonskriteriene og ved senere gjennomlesning av artiklene ble ytterligere 40 artikler ekskludert. Fordi vi ikke definerte en spesifikk pasientgruppe i problemstillingen og søkestrategien, fikk vi en del studier i søket vårt som omhandlet nettopp spesifikke pasientgrupper, som for eksempel ungdom. Den lite avgrensede søkeordkombinasjonen medførte en del ekstra tid på å lese igjennom søkelister og artikler som siden viste seg eksklusjonsverdige, men dette gjorde vi for å unngå å gå glipp av viktige artikler.

Databaser som for eksempel PubMed har ikke noe fast regelverk som artikkelforfatterne må følge når de legger ut sine artikler; artikkelforfatterne kan fritt velge hva artiklene skal ha som overskrift. Dette, sammen med AND og OR-systemet til PubMed gjør at man, hvis man bruker for spesifikke søkeordkombinasjoner, risikerer å ikke få med seg en del studier som likevel handler om det man søker på. Vi søkte ikke i MeSH-termer, fordi dette ligger over vårt kompetansenivå. Vårt søk er gjort med den begrensede kompetansen vi har innenfor dette feltet, og vi fikk også god hjelp fra bibliotekaren på Sykehusbiblioteket avd. Gaustad som ga oss råd og tips om søkeord, søkekombinasjoner, databaser, osv. Det er likevel sannsynlig at vi kan ha gått glipp av studier som omhandler vår problemstilling.

Vurdering av valg av databaser

Vi søkte i databasene PubMed, Cochrane og PsycInfo. PubMed valgte vi for det er den desidert største og mest brukte databasen, og fordi den er god på studier om effekt. Cochrane ble valgt fordi den er best på systematiske oversiktsartikler og meta-analyser, og en review fra Cochrane-gruppen gir god tyngde til en oppgave. Søket i Cochrane ga 5 treff, ingen av disse var en Cochrane-review. Et av treffene ble ekskludert og de andre fire hadde vi fra før. De fleste av studiene man finner i mindre databaser som blant annet PsycInfo finner man også i PubMed,

noe som viste seg å være tilfelle også for vårt søk. Av samme grunn søkte vi ikke i flere små databaser enn PsycInfo.

Vurdering av egen kompetanse

Vår kompetanse til å vurdere artikler kan sees som en svakhet ved oppgavens metode. Oppgavens metodikk er å vurdere artikler og studier innen psykiatri. Vi har som en del av medisinstudiet, og da spesielt KLoK-kurset, fått opplæring i hvordan man kritisk skal vurdere en originalartikkel. Vi har altså lært teorien bak dette, men mangler mengdetreningen, systematikken og tryggheten som kommer med erfaring og gjentatte vurderinger. Vår kunnskap om psykiatri er begrenset til psykiatrisemesteret, og vi har, som seg hør og bør, i oppgavens forløp måttet lese oss opp på psykiatrisk faglitteratur. Skåringsverktøy, som er sentrale effektestimater i artikler innen psykiatri, undervises det lite om på studiet, og det har derfor til tider vært krevende å vurdere bruken av disse i studiene vi leste. Vår erfaring med statistiske analyser er også begrenset, spesielt i forhold til databaserte statistiske analyser. Dette viste seg som en utfordring ved gjennomgang av resultatdelen til en del av studiene. Det var vanskelig for oss å kritisk vurdere de spesifikke utregningene som ble gjort og hva disse viste. Vi har gode kunnskaper om de vanligste statistiske formler, effektestimater og analyser, men en del av artiklene gikk mer i dybden på dette enn hva som kunne forventes at vi skulle kunne. I disse tilfellene brukte vi tekstdelen av resultatene samt diskusjonsdelen som støtte.

Vurdering av varighet av studiene

Et viktig aspekt å tenke på når man tolker studier er varighet. De fleste studier er tidsbegrensede, og pasienter som har en alvorlig depresjon kan trenge lang tid på å få effekt av kognitiv terapi. Dette kan medføre at studier finner dårligere effekt av kognitiv terapi hvis studiene er så korte at de blir avsluttet før effekten inntreffer ([56](#)). Shapiro et al studerte denne problemstillingen, og fant ut at personer med alvorlig depresjon har en signifikant økt remisjonsrate ved 16 i stedet for 8 terapitimer ([57](#)). For milde og moderate depresjoner var det ingen forskjell på 8 eller 16 timer. Alle studiene vi har lest har hatt en varighet på minst 16 uker, så en slik problemstilling har ikke påvirket våre resultater.

Implikasjoner av funnene i forhold til videre forskning og klinisk praksis

Vurdering av validitet og representativitet i studiene

Når man skal vurdere en studies validitet må man se på både den ytre og den indre validiteten. Den ytre validiteten forteller om resultatene fra én studie kan overføres til en hel befolkning. Et

aspekt ved ytre validitet er reliabilitet, det vil si sannsynligheten for at man kan reproducere resultatene under identiske forhold i en annen studie. Den indre validiteten beskriver sammenhengen mellom studiens hypotese og resultater. Høy indre validitet innebærer at resultatene er knyttet til den satte hypotesen og ikke forklares av tilfeldige faktorer og unøyaktigheter i metode (bias). (58)

Studiene vi har sett på har hatt populasjoner bestående av deprimerte pasienter i voksen alder. Studier som omhandlet ungdom ble ekskludert. Hvis en studie har for spesifikke begrensninger i pasientutvalget, vil det være vanskelig å skaffe store nok studiepopulasjoner til å finne signifikante funn på effekt. På den annen side vil studier med mer spesifikke pasientgrupper kunne differensiere i større grad effekten av behandlingstypen man undersøker mellom ulike pasientgrupper. For eksempel hvis en behandlingstype bare har effekt hos pasienter med ett bestemt trekk, vil denne signifikante effekten kunne skjules i en stor populasjon av alle de andre pasientene som ikke har dette trekket og som dermed heller ikke har effekt av behandling. Man kan ta høyde for dette ved å analysere pasientutvalget for trekk som kan antas å ha betydning for effekt av intervensjonen. I vår oppgave valgte vi å ikke spesifisere noen pasientgruppe. De nasjonale retningslinjene for behandling av depresjon differensierer heller ikke mellom ulike pasientgrupper utover alvorlighetsgraden av depresjonen i sine anbefalninger.

Når man undersøker en studies representativitet må man se på to aspekter: 1) Er studien representativ i forhold til befolkningen og 2) er studien representativ i forhold til vår oppgave. I teorien er resultatene fra en RCT bare overførbare til samme populasjon og ved samme behandlingsopplegg. Det er derfor ønskelig å reproducere like resultater i gjentatte uavhengige RCT'er før man kan si at resultatene er overførbare til klinisk praksis. Merill et al så på denne problemstillingen og konkluderte med at resultater fra RCT'er om kognitiv terapi og SSRI er overførbare til klinisk praksis (52). Studienes representativitet for vår oppgave ble fortløpende vurdert i arbeidsprosessen, og er basert eksklusjonskriterier som vi selv valgte.

Hva kan forklare at kognitiv terapi viser bedre effekt enn antidepressiv medikasjon på å forhindre tilbakefall?

Mulige årsaker kunne tenkes å være:

Dårligere compliance i medikasjonsgruppen: Leykin et al viste at det ikke var noen signifikant forskjell i compliance mellom pasienter som mottok medikasjon og de som fikk kognitiv terapi. (37)

Dårligere oppfølging eller inadekvate doser av medikasjon: Ramana et al viste at det heller ikke dårlig post-hospital oppfølging av deprimerte eller inadekvate doser medikasjon kan ligge til grunn. ([59](#))

At kognitiv terapi representerer et annet behandlingsalternativ og at dette i seg selv kan ha positiv effekt: Paykel legger fram en teori som kan svare på vårt spørsmål. Når pasienter står på vedlikeholdsdose av antidepressiva og likevel merker symptomer på en begynnende forverring, er dette en stor psykisk belastning. Mange vil da kunne føle at situasjonen er håpløs, fordi de allerede står på den behandlingen de ville fått for sitt tilbakefall. En pasient som allerede står på en høy dose antidepressiva, vil føle at det ikke er mye å gjøre når symptomene forverrer seg på tross av medikasjon. Nettopp her kan kognitiv terapi komme inn som et behandlingsalternativ som har mer å tilby enn bare å fortsette med medikasjon.

Økt mengde terapeutisk kontakt for kognitiv terapi-pasientene: Paykel et al påpeker at kognitiv terapi gir økt mengde terapeutisk kontakt og at dette i seg selv kan virke protektivt på tilbakefall. ([42](#))

Det kan være at årsaken er at det faktisk foreligger en effektforskjell, selv om denne mekanismen ikke kan forklares på nåværende tidspunkt.

En annen forklaring er at pasienter som har fått kognitiv terapi har fått trening i å identifisere negative tanker og følelser, og lært å finne alternative tanker. Når de møter motgang, og de triste tanker og følelser aktiveres, kan de kjenne igjen disse og ha flere handlingsalternativer. De kan tenke: - Dette er sannheten om meg, det nytter ikke, jeg gir opp. Eller de kan tenke alternativt: - Nå kommer de triste tankene igjen. Dette kan være sannheten om meg, eller tanker og følelser som kommer og går. Når jeg tenker at dette er sannheten om meg og trekker meg tilbake, har jeg blitt langvarig deprimert. Når jeg velger å tenke at tanker og følelser kommer og går, jeg fortsetter med mitt, så vil det ofte gå over av seg selv. Dette kalles meta-tenkning, tanker om tanker. (Egil Martinsen, spesialist i psykiatri, skriftlig kommentar)

Er kognitiv terapi virksomt for alle typer pasienter med depresjon?

Det har blitt gjort mange studier i heterogene pasientpopulasjoner som har funnet at kognitiv terapi er like effektivt som antidepressive medikamenter. Parker et al (63) har tatt for seg mange av studiene som har blitt gjort om kognitiv terapi på depresjon, og prøver å sette resultatene sammen til en helhetlig oversikt. Et av de viktige problemene Parker trekker fram, er at fokusgruppene i de fleste studier er altfor heterogene, slik at man ikke får tydelig fram om er om kognitiv terapi er effektivt for alle undertyper av depresjon. Artikkelforfatterne mener det er for lite fokus på hva slags type pasienter med hva slags type depresjon som reagerer best på kognitiv terapi. Dette er noe fagmiljøet må bli bevisst på, i stedet for å nøye seg med en konklusjon om at kognitiv terapi er like god, eller bedre, som annen behandling av depresjon.

Det foreslås i artikkelen til Parker et al at effekten av kognitiv terapi på depresjonssymptomer er overvurdert. Videre fremlegges det to mulige påstander om den virkelige statusen til kognitiv adferdsterapi som behandlingsform. Først hevdes det at kognitiv terapi er mer prestisjetung grunnet omfattende vitenskapelig evaluering og høy kredibilitet hos behandlere og pasienter som en rasjonell og logisk tilnærmingstype til depresjon. Dette hevder artikkelforfatterne er årsaken til at kognitiv terapi har kommet så bra ut i effektstudier. Videre påpekes det at kognitiv terapi har ulik effekt på de ulike pasientgruppen innenfor depresjon, og at de pasientgruppene som vil ha god effekt av kognitiv terapi ennå ikke er definert. Fordi de fleste studier ikke differensierer mellom hva slags type pasienter som blir med i studien, men godtar alle med klinisk depresjon, mener artikkelforfatterne at resultatene blir for generelle, og at virkningen kan bli at pasienter som egentlig ikke har så stor effekt av kognitiv terapi blir behandlet med kognitiv terapi.

Hva slags type pasienter som er med i disse heterogene gruppene, og som gjør at resultatene fra de fleste studier blir for generelle, sier derimot artikkelforfatterne ikke noe om. Parker mener man bør finne mer spesifikk informasjon om hvilke pasienter som vil ha nytte av kognitiv behandling. Identifiseringen av de individuelle variablene som modererer effekten av behandlingen vil hjelpe til å optimalisere behandlingstilbudet til hver enkel pasient. Forfatterne etterlyser studier hvor man fokuserer på å identifisere for hvilke pasientgrupper kognitiv terapi virker best. Hvis man kan klare å differensiere pasientgrupper på denne måten, vil man kanskje kunne klare å finne større effektforskjell mellom kognitiv terapi og antidepressiva. Dette vil ha betydning for å forbedre det terapeutiske tilbudet til pasienter med depresjon. I vår oppgave så vi på to studier som omhandlet nettopp dette (49) (56), men flere studier er ønskelig for å kunne individualisere og optimalisere behandlingstilbudet til pasientene.

Forkortelser og ordforklaringer

- APA (American Psychiatric Association)
- MDD (Major Depressive Disorder)
- BDI (Beck Depression Inventory)
- ATQ (Automatic Thoughts Questionnaire)
- DAS (Dysfunctional Attitude Scale)
- HS (The Hopelessness Scale)
- HRSD/HAM-D (Hamilton Rating Scale for Depression)
- MADRS (Montgomery-Aasberg Depression Rate Scale)
- HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale)
- CID (Clinical Interview for Depression)
- ABS (Affects Balance Scale)
- ASQ (Attributional Style Questionnaire)
- DFDs (Depression-free days)

- QALY (Quality Adjusted Life Years)
- VAS (Visual Analogue Scale)
- RDS (Raskin Depression Scale)
- SAS (Social Adjustment Scale)
- DALY (Disability-Adjusted Life Years)
- YLD (Years Lived with Disability)
- YLL (Years of Life Lost)
- RCT (Randomisert kontrollert studie)
- CT (Kognitiv terapi)
- CM (Clinical Management)
- TRD (Treatment Resistant Depression)
- PSR (Psychiatric Status Rating)
- LIFE (Longitudinal Interview for Follow-up Evaluation)

Kilder

1. WHO. The global burden of disease 2004. 2004.
2. Helsedirektoratet. Nasjonale retningslinjer for diagnostisering og behandling av voksne med depresjon i primær- og spesialisthelsetjenesten. 2009.
3. Greenberg PE, Stiglin LE, Finkelstein SN BE. The economic burden of depression in 1990. J Clin Psychiatry. 1993 ;1993 Nov;5
4. APA. American Psychiatry Association 2000
5. Scott J. Cognitive therapy of affective disorders: a review. [Internet]. Journal of affective disorders. 1996 Feb ;37(1):1-11.
6. Parker G, Roy K, Eyers K. Cognitive behavior therapy for depression? Choose horses for courses. [Internet]. The American journal of psychiatry. 2003 May ;160(5):825-34.
7. Laidlaw K, Davidson K, Toner H, Jackson G, Clark S, Law J, et al. A randomised controlled trial of cognitive behaviour therapy vs treatment as usual in the treatment of mild to moderate late life depression. [Internet]. International journal of geriatric psychiatry. 2008 Aug ;23(8):843-50.
8. Keller MB, McCullough JP, Klein DN, Arnow B, Dunner DL, Gelenberg AJ, et al. A comparison of nefazodone, the cognitive behavioral-analysis system of psychotherapy, and their combination for the treatment of chronic depression. [Internet]. The New England journal of medicine. 2000 May ;342(20):1462-70.Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10816183>
9. Mueller TI, Leon AC, Keller MB, Solomon DA, Endicott J, Coryell W, et al. Recurrence after recovery from major depressive disorder during 15 years of observational follow-up. [Internet]. The American journal of psychiatry. 1999 Jul ;156(7):1000-6.Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10401442>

10. Kringlen E, Torgersen S, Cramer V. A Norwegian psychiatric epidemiological study. [Internet]. The American journal of psychiatry. 2001 Jul ;158(7):1091-8.Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11431231>
11. Sandanger I, Nygård JF, Ingebrigtsen G, Sørensen T, Dalgard OS. Prevalence, incidence and age at onset of psychiatric disorders in Norway. [Internet]. Social psychiatry and psychiatric epidemiology. 1999 Nov ;34(11):570-9.Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10651175>
12. Kringlen E, Torgersen S, Cramer V. Mental illness in a rural area: a Norwegian psychiatric epidemiological study. [Internet]. Social psychiatry and psychiatric epidemiology. 2006 Oct ;41(9):713-9.Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16732397>
13. För SB, Utvärdering M. Behandling av depressionssjukdomar: en systematisk kunskapssammanställning. Statens beredning för medicinsk utvärdering; 2004. 2004.
14. Malt U. Lærebok i psykiatri. 2nd ed. Gyldendal norsk forlag; 2003.
15. WHO. The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders.
16. Mørck M, Rosenberg N. Kognitiv terapi. 2005.
17. Beck. Cognitive therapy of personality disorders. New York The Guildford press. 2004 ;
18. Clark D, Beck A. Scientific foundations of cognitive theory and therapy of depression. New York; John Wiley and sons. 1999 ;
19. Young. Kognitiv terapi ved personlighetsforstyrrelser. København: Hans Reitzels Forlag. 2003; 2003.
20. Kellogg SH, Young JE. Schema therapy for borderline personality disorder. [Internet]. Journal of clinical psychology. 2006 Apr ;62(4):445-58.Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16470629>
21. Martinsen E. Cognitive therapy or psychopharmacologic treatment of depressions? A critical evaluation of treatment effect. Nord Psykiatri Tidsskr. 1990 ;44:539-544.
22. www.legehandboka.no. Depresjon.
23. The UK ECT Review Group. Efficacy and safety of electroconvulsive therapy in depressive disorders: a systematic review and meta-analysis. [Internet]. 2003. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12642045>
24. Martinsen EW. [Physical activity for mental health] [Internet]. Tidsskrift for den Norske lægeforening : tidsskrift for praktisk medicin, ny række. 2000 Oct ;120(25):3054-6.Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11109397>
25. Martinsen EW. Physical activity and depression: clinical experience. [Internet]. Acta psychiatrica Scandinavica. Supplementum. 1994 Jan ;377:23-7.Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8053362>
26. Kallestad H, Langsrud K, Hansen B. [Sleep deprivation as antidepressive treatment] [Internet]. Tidsskrift for den Norske lægeforening : tidsskrift for praktisk medicin, ny række. 2007 May ;127(10):1360-3.Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17519990>
27. Legemiddelverket. Farmakoterapi ved unipolar depresjon hos voksne og eldre: Terapi anbefaling. 2004.
28. Jørgensen M, Dam O, Bolwig T. Effekten av psykoterapi på depresjon. Ugeskr Læger. 2002 ;202(164):3435-9.

29. Helsedirektoratet. Nasjonale retningslinjer for diagnostisering og behandling av depresjon i primær- og spesialisthelsetjenesten 2009.
30. Wong ML, Licinio J. Research and treatment approaches to depression. *Nat Rev Neurosci.* 2001 May;2(5):343-51.
31. Oslo Ffuall. Norsk legemiddelhandbok. Den norske lægeforening NA, Statens legemiddelverk, editor 2004.
32. Rang H.P. DMM. Pharmacology. 6th ed: Churchill Livingstone Elsevier; 2007.
33. Duman RS. Depression: a case of neuronal life and death? *Biol Psychiatry.* 2004 Aug 1;56(3):140-5.
34. Wijeratne C, Sachdev P. Treatment-resistant depression: critique of current approaches. *Aust N Z J Psychiatry.* 2008 Sep;42(9):751-62.
35. Thase ME, Friedman ES, Fasiczka AL, Berman SR, Frank E, Nofzinger EA, et al. Treatment of men with major depression: a comparison of sequential cohorts treated with either cognitive-behavioral therapy or newer generation antidepressants. *J Clin Psychiatry.* 2000 Jul;61(7):466-72.
36. DeRubeis RJ, Siegle GJ, Hollon SD. Cognitive therapy versus medication for depression: treatment outcomes and neural mechanisms. *Nat Rev Neurosci.* 2008 Oct;9(10):788-96.
37. Leykin Y, Amsterdam JD, DeRubeis RJ, Gallop R, Shelton RC, Hollon SD. Progressive resistance to a selective serotonin reuptake inhibitor but not to cognitive therapy in the treatment of major depression. *J Consult Clin Psychol.* 2007 Apr;75(2):267-76.
38. Dimidjian S, Hollon SD, Dobson KS, Schmaling KB, Kohlenberg RJ, Addis ME, et al. Randomized trial of behavioral activation, cognitive therapy, and antidepressant medication in the acute treatment of adults with major depression. *J Consult Clin Psychol.* 2006 Aug;74(4):658-70.
39. Oei TP, Yeoh AE. Pre-existing antidepressant medication and the outcome of group cognitive-behavioural therapy. *Aust N Z J Psychiatry.* 1999 Feb;33(1):70-6.
40. NICE. Depression: the treatment and management of depression in adults. London: National Institute for Health and Clinical Excellence 2009.
41. Paykel ES, Scott J, Teasdale JD, Johnson AL, Garland A, Moore R, et al. Prevention of relapse in residual depression by cognitive therapy: a controlled trial. *Arch Gen Psychiatry.* 1999 Sep;56(9):829-35.
42. Paykel ES. Cognitive therapy in relapse prevention in depression. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2007 Feb;10(1):131-6.
43. Paykel ES, Scott J, Cornwall PL, Abbott R, Crane C, Pope M, et al. Duration of relapse prevention after cognitive therapy in residual depression: follow-up of controlled trial. *Psychol Med.* 2005 Jan;35(1):59-68.
44. Segal ZV, Gemar M, Williams S. Differential cognitive response to a mood challenge following successful cognitive therapy or pharmacotherapy for unipolar depression. *J Abnorm Psychol.* 1999 Feb;108(1):3-10.
45. Dobson KS, Hollon SD, Dimidjian S, Schmaling KB, Kohlenberg RJ, Gallop RJ, et al. Randomized trial of behavioral activation, cognitive therapy, and antidepressant medication in the prevention of relapse and recurrence in major depression. *J Consult Clin Psychol.* 2008 Jun;76(3):468-77.

46. Hollon SD, Stewart MO, Strunk D. Enduring effects for cognitive behavior therapy in the treatment of depression and anxiety. *Annu Rev Psychol.* 2006;57:285-315.
47. Bockting CL, Schene AH, Spinhoven P, Koeter MW, Wouters LF, Huyser J, et al. Preventing relapse/recurrence in recurrent depression with cognitive therapy: a randomized controlled trial. *J Consult Clin Psychol.* 2005 Aug;73(4):647-57.
48. Bagby RM, Quilty LC, Segal ZV, McBride CC, Kennedy SH, Costa PT. Personality and differential treatment response in major depression: a randomized controlled trial comparing cognitive-behavioural therapy and pharmacotherapy. *Can J Psychiatry.* 2008 Jun;53(6):361-70.
49. Fournier JC, DeRubeis RJ, Shelton RC, Hollon SD, Amsterdam JD, Gallop R. Prediction of response to medication and cognitive therapy in the treatment of moderate to severe depression. *J Consult Clin Psychol.* 2009 Aug;77(4):775-87.
50. DeRubeis RJ, Hollon SD, Amsterdam JD, Shelton RC, Young PR, Salomon RM, et al. Cognitive therapy vs medications in the treatment of moderate to severe depression. *Arch Gen Psychiatry.* 2005 Apr;62(4):409-16.
51. Hollon SD, DeRubeis RJ, Shelton RC, Amsterdam JD, Salomon RM, O'Reardon JP, et al. Prevention of relapse following cognitive therapy vs medications in moderate to severe depression. *Arch Gen Psychiatry.* 2005 Apr;62(4):417-22.
52. Merrill KA, Tolbert VE, Wade WA. Effectiveness of cognitive therapy for depression in a community mental health center: a benchmarking study. *J Consult Clin Psychol.* 2003 Apr;71(2):404-9.
53. McGinn LK. Cognitive behavioral therapy of depression: theory, treatment, and empirical status. *Am J Psychother.* 2000 Spring;54(2):257-62.
54. Fournier JC, DeRubeis RJ, Shelton RC, Gallop R, Amsterdam JD, Hollon SD. Antidepressant medications v. cognitive therapy in people with depression with or without personality disorder. *Br J Psychiatry.* 2008 Feb;192(2):124-9.
55. Gloaguen. A meta-analysis of the effects of cognitive therapy in depressed patients. 1998.
56. Scott J. Cognitive therapy for depression. *Br Med Bull.* 2001;57:101-13.
57. Shapiro DA, Rees A, Barkham M, Hardy G, Reynolds S, Startup M. Effects of treatment duration and severity of depression on the maintenance of gains after cognitive-behavioral and psychodynamic-interpersonal psychotherapy. *J Consult Clin Psychol.* 1995 Jun;63(3):378-87.
58. Nylenna M. *Store Medisinske Leksikon.* Kunnskapsforlaget; 2006.
59. Ramana R, Paykel ES, Melzer D, Mehta MA, Surtees PG. Aftercare of depressed inpatients--service delivery and unmet needs. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 2003 Mar;38(3):109-15.
64. Hollon, S. D., DeRubeis, R. J., Evans, M. D., Wiemer, M. J., Garvey, M. J., Grove, W. M., & Tuason, V. B. (1992). Cognitive therapy and pharmacotherapy for depression: Singly and in combination. *Archives of General Psychiatry, 49*, 774–781
65. Elkin, I., Parloff, M. B., Hadley, S. W., & Autry, J. H. (1985). NIMH Treatment of Depression Collaborative Research Program. Background and research plan. *Archives of General Psychiatry, 42*, 305–316